

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 103 12 809.3

Anmeldetag: 21. März 2003

Anmelder/Inhaber: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA
GmbH & Co KG, 55216 Ingelheim/DE

Bezeichnung: Pramipexol zur Reduzierung übermäßiger
Nahrungsaufnahme bei Kindern

IPC: A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 25. März 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

A 9161
06.03
ED:AL

BEST AVAILABLE COPY

Pramipexol zur Reduzierung übermäßiger Nahrungsaufnahme bei Kindern

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Pramipexol zur Herstellung eines Arzneimittels zur Reduzierung übermäßiger Nahrungsaufnahme bei Kindern.

5

Hintergrund der Erfindung

Übermäßige Nahrungsaufnahme führt in der Regel zu Übergewichtigkeit oder Adipositas, d.h. eine die Normgrenze überschreitende Erhöhung des Normalgewichts. Übergewichtigkeit stellt in der heutigen Zeit nicht nur ein zu hohes

10 Gesundheitsrisiko, sondern auch ein gesellschaftliches Problem, insbesondere bei Kindern, dar. Übergewichtigkeit ist ein Risikofaktor für eine Reihe von späteren Erkrankungen wie Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Arthrose, Gicht und die damit verbundenen Gefäßerkrankungen, vor allem Arteriosklerose.

Weiterhin kann, induziert durch eine Übergewichtigkeit schon bei Kindern eine

15 seelische Mißstimmung bis hin zur Depression auftreten.

Die Feststellung von Übergewicht und Adipositas kann bei Kindern anhand geschlechtsspezifischer Altersperzentilen für den BMI (body mass index) erfolgen (Leitlinien der DGfKJ, Urban und Fischer, Januar 2002).

Die einzige wirksame therapeutische Maßnahme ist die Reduzierung der

20 Kalorienzufuhr. Diese ist bei vielen jungen Patienten trotz Kenntnis der oben aufgeführten Konsequenzen nur schwer zu erreichen.

Gegenstand der Erfindung ist es, dem jungen Patienten im Alter von etwa 6 bis 18 Jahren die Reduzierung der Kalorienaufnahme zu erleichtern und somit die mit einer Fettleibigkeit verbundenen Gesundheitsrisiken zu reduzieren:

25

Beschreibung der Erfindung

Es kann nun überraschenderweise gezeigt werden, daß Pramipexol zur Reduzierung übermäßiger Nahrungsaufnahme bei Kindern in therapeutisch gut verträglichen wirksamen Dosen sinnvoll zum Einsatz gelangen kann.

30

Dementsprechend zielt die vorliegende Erfindung auf die Verwendung von Pramipexol zur Herstellung eines Arzneimittels zur Reduzierung übermäßiger Nahrungsaufnahme bei Kindern.

35 Bevorzugt ist die Verwendung von Pramipexol zur Herstellung eines Arzneimittels zur Reduzierung übermäßiger Nahrungsaufnahme bei Kindern im Alter von 6 bis 18 Jahren, vorzugsweise im Alter von 12 bis 18 Jahren.

Weiterhin bevorzugt ist die Verwendung bei Kindern, deren BMI oberhalb des 90. Perzentils, vorzugsweise oberhalb des 97. Perzentils liegt.

5 Besonders bevorzugt ist die Verwendung, wobei den Kindern eine Tagesdosis von etwa 0,005 mg/kg bis 0,02 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise von etwa 0,1 mg/kg Körpergewicht, Pramipexol verabreicht wird.

Weiterhin besonders bevorzugt ist die Verwendung von Pramipexol zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Obesitas in Typ 2-Diabetes bei Kindern.

10

Insbesondere bevorzugt ist die Verwendung von Pramipexol zur Herstellung eines Arzneimittels für die kontinuierliche Applikation bei Kindern.

15

Weiterhin insbesondere bevorzugt ist die Verwendung von Pramipexol zur Herstellung eines Arzneimittels für die transdermale Applikation bei Kindern.

20

Ebenfalls bevorzugt ist die Verwendung, wobei Pramipexol gegebenenfalls in Form seiner Enantiomere, vorzugsweise des (-)-Enantiomeren, gegebenenfalls in Form der pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze sowie gegebenenfalls in Form der Hydrate und Solvate eingesetzt wird.

25

Von besonderer Bedeutung ist die Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, enthaltend als Wirkstoff Pramipexol gegebenenfalls in Form seiner Enantiomere, vorzugsweise des (-)-Enantiomer, gegebenenfalls in Form der pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze sowie gegebenenfalls in Form der Hydrate und Solvate oder deren physiologisch verträgliche Salze in Kombination mit einem oder mehreren Wirkstoffen ausgewählt aus der Gruppe der Dopamin-D₁-, D₂-, D₃- oder D₄- Agonisten, Anorektika, Lipasehemmer und Sympathomimetika zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Kindern.

30

Pramipexol weist eine hohe Selektivität zum Dopamin-D₃-Rezeptor auf. Es kann gezeigt werden, daß dadurch die Nebenwirkungen einer pharmakologischen Beeinflussung der Nahrungsaufnahme reduziert werden. Der D₃ Rezeptor ist überwiegend in solchen Regionen des Gehirns lokalisiert, die mit Emotion assoziiert sind. Eine Aktivierung des D₃ Rezeptors durch Pramipexol kann über eine Stimmungsaufhellung zur Reduzierung einer übermäßigen Nahrungsaufnahme oder einer krankhaft gestörten Nahrungsaufnahme beitragen.

35

Das im Rahmen der vorliegenden Erfindung eingesetzte Pramipexol kann gegebenenfalls in Form seiner Enantiomere oder seiner Racemate, gegebenenfalls in Form der pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze sowie gegebenenfalls in Form der Hydrate und Solvate zur Anwendung gelangen.

5

Die Bezugnahme auf Pramipexol schließt das (+)-Enantiomer sowie das Racemat mit ein. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung kommt allerdings dem (-)-Enantiomer eine besondere Bedeutung zu.

- 10 Die erfindungsgemäß einsetzbaren Pramipexol kann gegebenenfalls in Form seiner pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze sowie gegebenenfalls in Form seiner Hydrate und/oder Solvate verwendet werden. Unter pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalzen des Pramipexols werden erfindungsgemäß solche Salze verstanden, die ausgewählt sind aus den Salzen der Salzsäure,
- 15 Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure und Maleinsäure, wobei die Salze der Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, und Essigsäure besonders bevorzugt sind. Eine besondere Bedeutung kommt hierbei den Salzen der Salzsäure zu.

20

Diesbezüglich kommt dem Pramipexoldihydrochlorid eine besondere Bedeutung zu. Im Falle einer transdermalen Applikation wird die Base des Pramipexols bevorzugt eingesetzt. Von den Hydraten des Pramipexols ist das Pramipexoldihydrochlorid-monohydrat besonders bevorzugt.

25

- Erfindungsgemäß kann Pramipexol gegebenenfalls in Kombination mit weiteren Wirkstoffen zur Anwendung gelangen. Bevorzugte Kombinationspartner sind Verbindungen ausgewählt aus den Klassen der Dopamin-D₁, D₂, D₃, oder D₄-Rezeptoragonisten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Adrogolide, A-
- 30 86929, Rotigotine, NeurVex, Nolomirole, Talipexol, CHF 1512, (-)-Stepholidine, DAR-201, Diacrin/Genzyme, Bromocriptine, Bupropion, LEK-8829, BAM-1110, AIT-203, NS-2330, Terguride, Aripiprazole, OPC-4392, GMC-1111, PD-148903, Apomorphine HCl, PD-89211, PD-158771, Cabergoline, Sumanirole, PNU-14277E, POL-255, Dihydropyridine, GBR-12783, Quinagolide HCl, (R)-Bupropion, S-32504, S-
- 35 33592, SKF-80723, SKF-83959, Fenoldopam, Ropinirole, SKF-82958, SKF-77434, DU 127090, SLV-308, SLV 318, NeuroCRIB, SP-1037C, Spheramine, Gallotrank, Preclamol, DAB-452, YM-435, BP-897, ProSavin, Etilevodopa, P63, A 68930, A 77636, Alaptide, Alentemol, CI 1007; PD 143188, BLSI, JA 116a; JA 116, Melevodopa; Levodopa methyl; CHF 1301; NSC 295453; Levomet, MR 708, PD

128483, RD 211, SKF 38393, SKF 81297, U 86170F, U 91356A, WAY 124486 und Z 15040, der Antidepressiva, der Anorektika, vorzugsweise Silbutramin, der Lipasehemmer, vorzugsweise Orlistat, und der Sympathomimetika, vorzugsweise Ephedrin. Über synergistische Effekte bei der beabsichtigten Wirkung können im
 5 Falle des Einsatzes von Kombinationen enthaltend neben den erfindungsgemäßen Dopamin-Rezeptoragonisten einen der vorstehend genannten weiteren Wirkstoffe die Dosierung der Einzelkomponenten verringert werden.

Die erfindungsgemäße Wirkung soll durch nachfolgendes Beispiel von Pramipexol
 10 erläutert werden. Es dient lediglich zur Veranschaulichung der Erfindung und ist nicht als limitierend anzusehen.

Effekt von Pramipexol auf die Futteraufnahme bei Mäusen

15 Pramipexol hemmt bei Dauerapplikation die Futteraufnahme bei Mäusen. Die Dauerapplikation mittels osmotischer Pumpen führte zu einer dauerhaften, statistisch hochsignifikanten Hemmung der Futteraufnahme (Abb.1). Im Gegensatz dazu führte eine an aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführte Einmalapplikation mit einer der Dauerapplikation vergleichbaren Dosis zu keiner signifikanten Reduzierung der
 20 Futteraufnahme (Abb.1).

Des weiteren wurde bei der Dauerapplikation bereits eine dauerhafte Gewichtsreduzierung beobachtet, die - selbst noch nach Beendigung der Pramipexol-Behandlung - statistisch hochsignifikant nachweisbar war (Abb.2).

25 Versuchsdurchführung Einmalapplikation:

10 Mäusen (Stamm: C57BL/6) wurde für 24 h das Futter entzogen bei freiem Zugang zu Trinkwasser.

20 min vor Ablauf der Fastenperiode wurde Pramipexol (2,5 mg/kg Körpergewicht s.c.) appliziert. Die Kontrollgruppe, ebenfalls 10 Mäuse, erhielt physiologische
 30 Kochsalzlösung, das für Pramipexol eingesetzte Lösungsmittel. Danach wurde den Tieren Futter angeboten und der Futterverbrauch über 4 Tage im 30 min Rhythmus gemessen.

Versuchsdurchführung Dauerapplikation:

35 10 Mäusen (Stamm: C57BL/6) wurde für 24 h das Futter entzogen bei freiem Zugang zu Trinkwasser.

20 min vor Ablauf der Fastenperiode wurde den Tieren die alzet® Mini-osmotic pump (Modell 2002) subkutan implantiert mit einer Freigabe-Dosis von 2,5 mg Pramipexol/24 h s.c. Die Pumprate betrug 0.54 µl/h. Eine Gruppe von 10

Kontrolltieren erhielten im Analogversuch das Lösungsmittel, physiologische Kochsalzlösung, mit gleicher Pumprate appliziert. Die kontinuierliche Freigabe der Substanz bzw. des Lösungsmittels wurde 4 Tage gemessen. Die Futteraufnahme wurde über die ersten zehn Stunden im 2 Stunden-Rhythmus, später täglich
5 gemessen.

Die Messung der Gewichtsveränderung für die Dauerapplikation erfolgte über einen Zeitraum von 22 Tagen, wobei die Pramipexol-Gabe nach 14 Tagen beendet wurde. Die Gewichtsveränderung wurde täglich gemessen.

10

Ohne den Gegenstand der vorliegenden Erfindung darauf zu beschränken seien an dieser Stelle mögliche Dosierungen für die Darreichung von Pramipexol bei Kindern angegeben. Pro Tag kann diese in Dosierungen von etwa 0,05 bis 3 mg, bevorzugt von etwa 0,1 bis 1,5 mg Verwendung finden. Diese Dosierungen sind bezogen auf
15 Pramipexol in Form seiner freien Base. Bezogen auf die bevorzugt zum Einsatz gelangende Salzform Pramipexoldihydrochlorid-monohydrat entsprechen die vorstehend genannten Dosierungen etwa 0,07 bis 4,26 mg, bevorzugt 0,14 bis 2,13 mg Pramipexoldihydrochlorid-monohydrat pro Tag.

20 Eine mögliche und nur als beispielhaft erläuternd zu verstehende Vorgehensweise zur Dosierung ist nachfolgend ausgeführt (bezogen auf Pramipexol in Form seiner freien Base): Individuelle Dosistitration in wöchentlichen Abständen je nach Wirkung und Verträglichkeit.

1. Woche: 3mal täglich 1 Tablette enthaltend 0,088 mg Pramipexol;

25 2. Woche: 3mal täglich 1 Tablette enthaltend 0,18 mg Pramipexol

3. Woche und folgende: 3mal täglich 1/2 Tablette enthaltend 0,7 mg ;
Pramipexol.

Pramipexol kann im Rahmen der erfindungsgemäßen Anwendung oral, transdermal, intrathecal, inhalativ, nasal oder parenteral, bevorzugt transdermal oder parenteral,
30 insbesondere bevorzugt transdermal, verabreicht werden. Geeignete Anwendungsformen sind beispielsweise Tabletten, vorzugsweise Slow Release Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, Säfte, Emulsionen, dispersible Pulver, Implantate oder Pflaster, bevorzugt Pflaster, insbesondere bevorzugt mikronale Pflaster. Bezüglich möglicher Ausführungsformen einer erfindungsgemäß
35 einsetzbaren transdermalen Applikationsform wird an dieser Stelle bezüglich Pramipexol auf die Ausführungsbeispiele gemäß US 5112842 verwiesen, auf die hiermit ausdrücklich Bezug genommen wird. Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchzucker,

Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren
5 Schichten bestehen.

Im Folgenden sind einige Beispiele für erfindungsgemäß einsetzbare pharmazeutische Zubereitungen angegeben. Diese dienen lediglich der beispielhaften Erläuterung, ohne den Gegenstand der Erfindung auf selbige zu
10 beschränken.

Tablette 1:

15 Bestandteile:mg

Pramipexoldihydrochlorid-monohydrat 1,00

Mannitol 121,50

Maisstärke 79,85

Hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei 2,30

20 Polyvidon K25 2,35

Magnesiumstearat 3,00

Gesamt 210,00

25 Tablette 2:

Bestandteile:mg

Pramipexol 0,5

Mannitol 122,0

30 Maisstärke, getrocknet 61,8

Maisstärke 18,0

Hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei 2,4

Polyvidon K25 2,3

Magnesiumstearat 3,0

35 Gesamt 210,0

Tablette 3:

Bestandteile: mg

Pramipexol 0,25

5 Mannitol 61,00

Maisstärke 39,90

Hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei 1,20

Polyvidon K25 1,15

Magnesiumstearat 1,5

10 Gesamt 105,00

Tablette 4:

15 Bestandteile: mg

Pramipexol 0,125

Mannitol 49,455

Maisstärke getrocknet 25,010

Maisstärke 7,300

20 Hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei 0,940

Polyvidon K25 0,940

Magnesiumstearat 1,230

Gesamt 85,000

25

Lösung zur Injektion:

Pramipexoldihydrochlorid-monohydrat 0,3 mg

Natriumchlorid 0,8 mg

30 Benzalkoniumchlorid 0,01 mg

Aqua ad injectionem ad 100 ml

Patentansprüche

- 1) Verwendung von Pramipexol zur Herstellung eines Arzneimittels zur Reduzierung übermäßiger Nahrungsaufnahme bei Kindern.
- 2) Verwendung nach Anspruch 1 , dadurch gekennzeichnet, das die Kinder ein Alter von 6 bis 18 Jahren haben.
- 3) Verwendung nach Anspruch 1 oder 2 , dadurch gekennzeichnet, dass die Kinder einen BMI oberhalb des 90. Perzentils aufweisen.
- 4) Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 , dadurch gekennzeichnet, dass den Kindern eine Tagesdosis von 0,005 bis 0,02 mg Pramipexol je kg Körpergewicht verabreicht wird.
- 5) Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Obesitas in Typ 2-Diabetes.
- 6) Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Arzneimittels für die kontinuierliche Applikation.
- 7) Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels für die transdermale Applikation.
- 8) Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß Pramipexol gegebenenfalls in Form seines Enantiomere, gegebenenfalls in Form der pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze sowie gegebenenfalls in Form der Hydrate und Solvate eingesetzt wird.
- 9) Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, enthaltend als Wirkstoff Pramipexol gegebenenfalls in Form seiner Enantiomere, gegebenenfalls in Form der pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze sowie gegebenenfalls in Form der Hydrate und Solvate oder deren physiologisch verträgliche Salze in Kombination mit einem oder mehreren Wirkstoffen ausgewählt aus der Gruppe der Dopamin-D₁-, D₂-, D₃- oder D₄- Agonisten, Anorektika, Lipasehemmer und Sympathomimetika zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Kindern.

Anhang

Abb. 1

4-tägige Dauerapplikation von Pramipexol (PPX) im Vergleich zur
 5 Einmalapplikation an 4 aufeinander folgenden Tagen

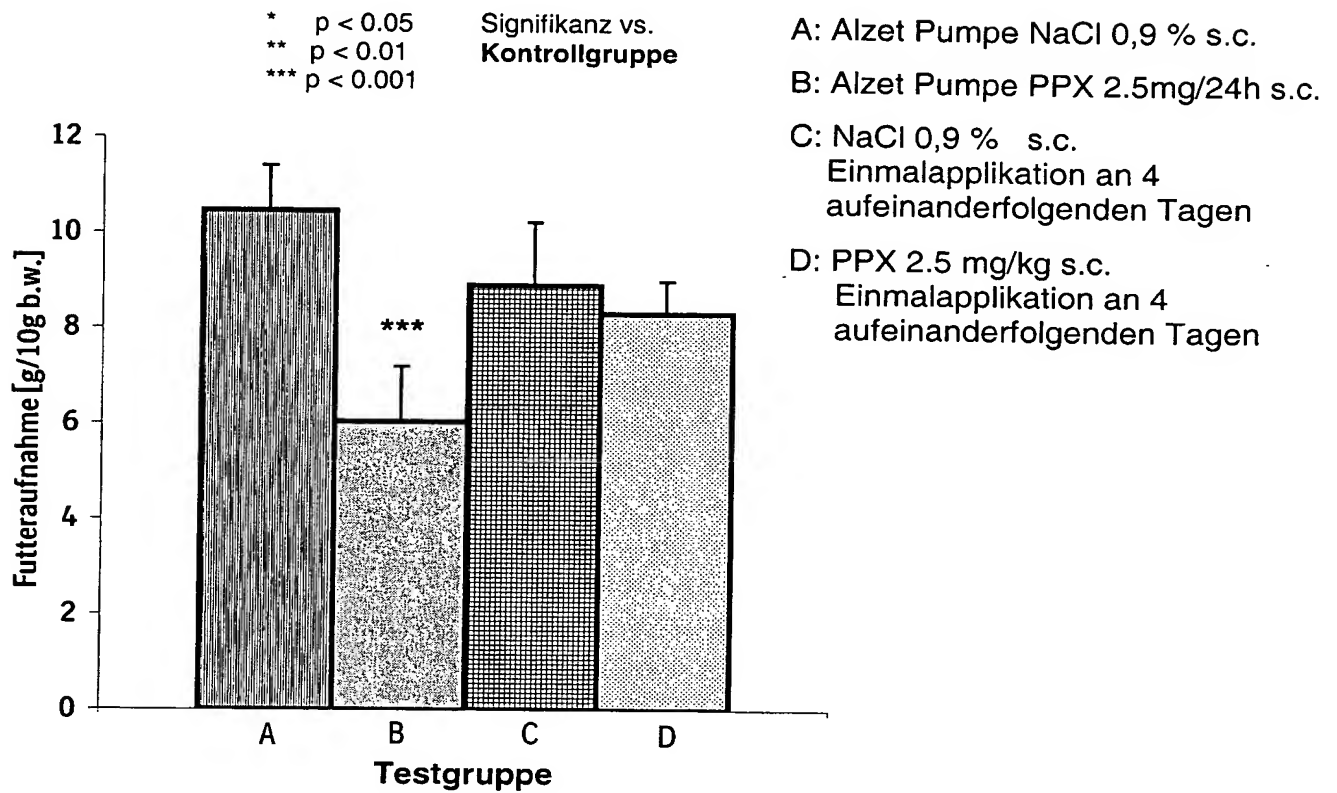
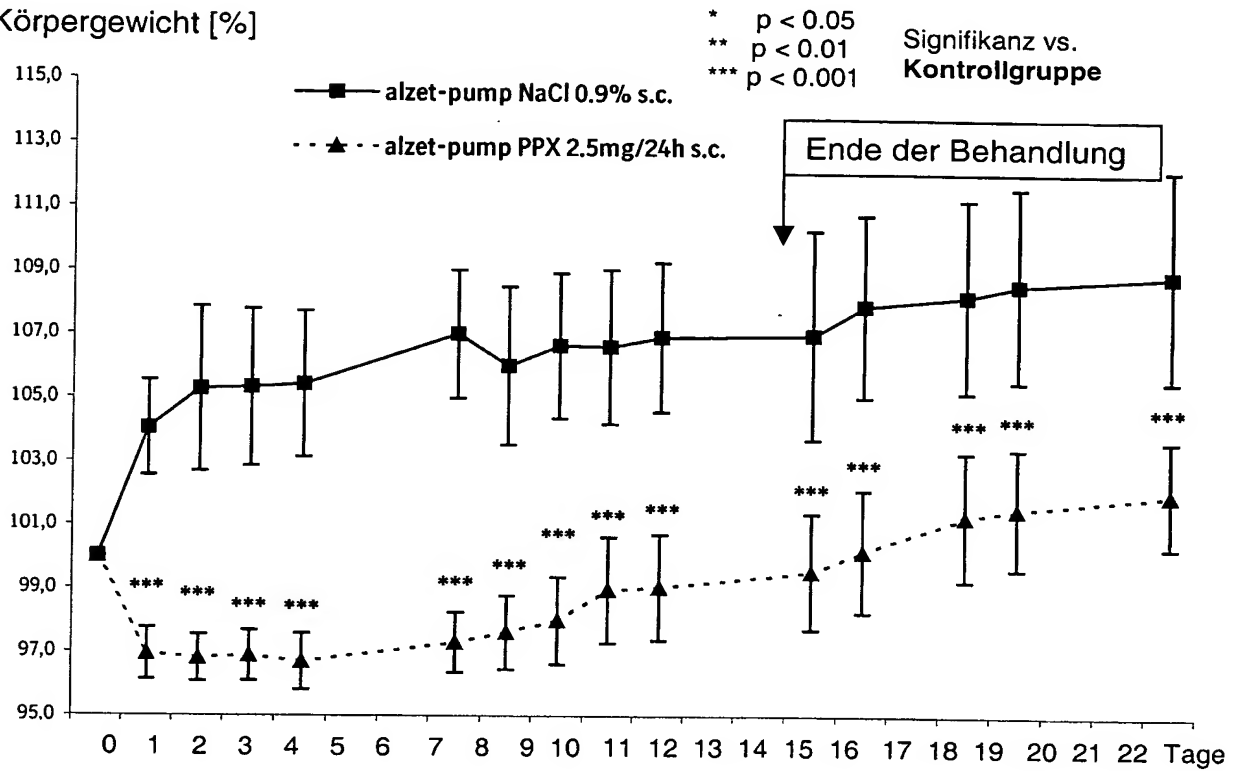


Abb.2

Reduzierung des Körpergewichts während 14 tägiger kontinuierlicher subkutaner (s.c) Infusion von Pramipexol und 7-tägiger Nachbeobachtung

5

Körpergewicht [%]



10

15

20

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Dopamin- Rezeptoragonisten zur Herstellung eines Arzneimittels zur Reduzierung übermäßiger Nahrungsaufnahme.